

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
GRADO DE MEDICINA



**VNiVERSiDAD
DE SALAMANCA**

UTILIDAD CLÍNICA DE LA INFLUENCIA GENÉTICA EN LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Trabajo de Fin de Grado

AUTORA

Lucía Cancio González

TUTOR

Emiliano Hernández Galilea

Salamanca, 2017

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 ESTRUCTURAS IMPLICADAS EN LA DMAE	9
1.1.1. Los fotorreceptores	9
1.1.2. Epitelio pigmentario de la retina	10
1.1.3. Membrana de Bruch	10
1.1.4. Coriocalilar	10
1.2. ETIOPATOGENIA DE LA DMAE	11
1.3. FACTORES DE RIESGO PARA LA DMAE	13
1.4. CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN	14
1.5. TRATAMIENTO DE LA DMAE	15
1.6. GENÉTICA Y DMAE	17
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO	19
3. MATERIAL Y MÉTODO	20
3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y OBJETO DE ESTUDIO	20
3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN	20
3.3. PROCESO DE BÚSQUEDA	20
3.3.1. Descriptores de búsqueda electrónica	20
3.3.2. Búsqueda manual	20
3.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN	21
3.4.1. Criterios de inclusión	21
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSIÓN	23
6. CONCLUSIONES	28
7. BIBLIOGRAFIA	29
8. ANEXOS	33
8.1. POLIMORFISMOS COMUNES DE GENES EN LA DMAE	33
8.2. VARIANTES POCO COMUNES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA DMAE	34

ABREVIATURAS

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

MAE: Maculopatía asociada a la edad

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

MbBr: Membrana de Bruch

CC: Cociocapilar

NV: Neovascular

AG: Atrofia geográfica

A2E: N-retinylidene-N-retinylethanolamine

DHA: Ácido docosaheptaenoico

EPA: Ácido eicosapentaenoico

CEP: Péptido cíclico citrulinado

MAC: Complejo de ataque de membrana

MEC: Matriz extracelular

SNP: Single nucleotide polymorphism

CFH: Factor H del complemento

ARMS2: Age-Related Maculopathy Susceptibility 2

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

HTRA1: High Temperature Requirement A1

C3: Factor 3 del complemento

C5: Factor 5 del complemento

C4: Factor 5 del complemento

C9: Factor 9 del complemento

CFI: Factor I del complemento

CFB: Factor B del complemento

C2: Factor 2 del complemento

OR: Odds ratio

IL: Interleucina

AV: Agudeza visual

RAP: Riesgo atribuible poblacional

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la primera causa de ceguera en los países desarrollados, afectando aproximadamente a 150 millones de personas. Al origen de la enfermedad contribuyen el envejecimiento, los factores ambientales y los factores genéticos, siendo estos últimos responsables del 41-70% de la heredabilidad de la enfermedad. Los objetivos planteados tratan de conocer el perfil genético de la población española, cómo influye el genotipo en la respuesta al tratamiento, analizar la relevancia de las variantes genéticas poco comunes en la DMAE y la posible aplicación de los avances genéticos en la práctica clínica. Las bases de datos empleadas para realizar esta revisión son PubMed, Google académico y Cochrane. De los resultados obtenidos se puede concluir que, en primer lugar, las variantes poco comunes son imprescindibles para ampliar el conocimiento de la fisiopatología de la DMAE, ya que son capaces de explicar la relación entre genética y biología. En segundo lugar, ante los avances terapéuticos para la DMAE, el uso de biomarcadores permite crear subgrupos de pacientes en los que se espera una mejor respuesta al tratamiento. Por último, se recomienda realizar estudios genéticos nacionales y un análisis coste-beneficio para el empleo de los test genéticos como prueba complementaria, por su utilidad en la evaluación del riesgo y pronóstico para la DMAE, y ser el instrumento para alcanzar un tratamiento personalizado según las variantes genéticas presentes en el individuo.

Palabras clave: DMAE; factores genéticos; variantes poco comunes; biomarcadores; test genéticos.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the first cause of blindness in developed countries, currently affected 150 million people. In the origin of disease contribute the ageing, environmental influences and genetic factors, those who means the 41%-79% of the AMD heredability. The raised aims try to know the genetic profile in the spanish population, how the genotype influence at the outcome of the treatment, analyze the influence of rare genetic variants and applications of genetic progress for clinical practice. To this effect, the databases used to carry out this review are PubMed, Google Scholar and Cochrane. In conclusion, firstly the rare genetic variants are paramount to improve the understanding of AMD etiopathogeny due to they are able to show the relation among genetic and biology. Secondly, biomarkers are usefull to classified patients acording to better expected outcome treatment. Finally, it is recomendado to carry out a genetic national study and a cost-benefict analysis of apply genetic evaluation as complementary test because their usefulness in risk assessment and prognosis for AMD, and be the instrument to achieve a personalized treatment according to the genetic variants present in the individual.

Key words: AMD; genetic factors; rare genetic variants; biomarkers; genetic analysis.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

En la actualidad, la DMAE es la causa más frecuente de ceguera en los países desarrollados, con una prevalencia del 8,7% y la tercera causa global en mayores de 65 años. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, 255.000 personas mayores de 65 años son diagnosticadas de DMAE. Debido a que el principal factor de riesgo es la edad avanzada, el incremento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población conduce a un aumento notable de la incidencia de la enfermedad, lo que la convierte en un verdadero problema de salud pública. Solo en España, 773.000 personas están diagnosticadas de maculopatía asociada a la edad (MAE) con el riesgo que ello supone de evolucionar a fases avanzadas degenerativas, la atrofia geográfica (AG) y la forma neovascular (NV) (1). Globalmente los datos son más alarmantes, se estima que en el 2040 habrá un total de 288 millones de afectados por DMAE (2).

1. INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta al complejo anatómico formado por los fotorreceptores-epitelio pigmentario de la retina (EPR)-membrana de Bruch (MrBr)-coriocalar (CC). Concretamente, la DMAE se desarrolla en la pared posterior del polo homónimo del globo ocular, afectando a la mácula, un área de 5 mm de diámetro que contiene a la fovea de 1,5 mm. La situación anatómica de esta y su alta densidad de fotorreceptores, hacen de la mácula la región con mayor agudeza visual provocando su daño una pérdida de la más detallada visión central.

El tratamiento actual dista de ser plenamente efectivo, puesto que solo existe una terapia curativa para la DMAE neovascular—inyecciones intravítreas de factores antiangiogénicos—y no todos los pacientes con este fenotipo se benefician de él. Mientras tanto, los individuos con el subtipo atrofia geográfica, el 90% del total de casos, disponen de suplementos a base de vitaminas y antioxidantes que solo consiguen enlentecer la historia natural de la enfermedad, aún no descifrada íntegramente por los investigadores.

A pesar de ello, se han reconocido factores ambientales y genéticos involucrados en el riesgo de padecer DMAE. Los estudios de interacción gen-gen y gen-ambiente centran las investigaciones actuales y aspiran a resolver las múltiples incógnitas que rodean a la patología a través de los Estudios de Asociación del Genoma Completo (*GWAS*, de sus siglas en inglés).

Todavía inmersos en el proceso para discernir los primeros pasos en la génesis de la enfermedad, las sucesivas publicaciones corroboran a las mutaciones comunes del sistema del complemento como los principales factores de riesgo genético conocidos hasta ahora. Al mismo tiempo, las variantes menos comunes de los genes se perfilan como un método para conocer las implicaciones biológicas de dichas mutaciones e incluso pueden tomar parte en un sistema de clasificación de pacientes. Pero su aportación va más allá, y es que cuantas más de estas variantes poco comunes existan en un gen, mayor relación tiene este con la enfermedad y, en consecuencia, su identificación abre el camino a nuevas investigaciones. Por otro lado, el estudio de la farmacogenética o la influencia

de la genética en la respuesta al tratamiento resulta relevante en tanto en cuanto puede explicar cómo pacientes con las mismas lesiones no alcanzan los mismos beneficios terapéuticos y ampliar la información acerca de las dianas terapéuticas.

Ante la situación actual de la enfermedad y su futura trascendencia en la medicina, resulta interesante desarrollar un nuevo modelo asistencial que permita una terapia personalizada, trasladando los avances en materia genética de la DMAE a la práctica clínica. Sin olvidar, por supuesto, los factores ambientales que influyen en los pacientes, se plantea el uso de análisis genéticos como prueba complementaria para la predicción de respuesta al tratamiento, evaluación y clasificación de los pacientes en base a su genotipo.

1.1 ESTRUCTURAS IMPLICADAS EN LA DMAE

A continuación, se describen las partes anatómicas que configuran la pared posterior ocular. Estas conforman un complejo anatómico-funcional de tal modo que la supervivencia del sistema es producto de la colaboración de cada grupo celular. En líneas generales, el área donde se focalice el daño al inicio de la enfermedad será lo que determine el subtipo de DMAE, véase el EPR en la atrofia geográfica y la MbBr en la neovascular (3).

1.1.1. *Los fotorreceptores*

Estas células son neuronas especializadas en la fototransducción, es decir, la transformación del estímulo lumínico en información sensorial que se transmite a través de las células horizontales y ganglionares hacia el nervio óptico. Existen dos tipos de células, conos y bastones, cuya dominancia varía según la topografía del ojo, la mayor densidad de fotorreceptores está presente en la mácula mientras que en la fóvea fundamentalmente se encuentran conos (4).

Aunque la morfología varía según el subtipo celular, la función es la misma y estructuralmente se dividen en: el segmento interno, que contiene las mitocondrias para mantener la energía a través de un intenso metabolismo aeróbico y, el segmento externo donde se encuentran las estructuras que contienen los fotopigmentos, compuestos por una molécula de retinal y una opsina, necesarios para la fototransducción. La luz estimula dichos pigmentos que captan fotones, lo que genera un potencial de acción transmitido por las células nerviosas. Los pigmentos que han participado en este ciclo lumínico serán metabolizados por el EPR (5).

1.1.2. Epitelio pigmentario de la retina

Es el estrato celular más externo de la retina. Está compuesta por una monocapa de células cuboides, polarizadas y pigmentadas por los melanosomas de su interior, que absorben la luz UV y protegen al epitelio del daño fotoinducido. Sus microvellosidades se interdigitan con los fotorreceptores para facilitar el desempeño de su función principal, mantener la integridad anatómica y funcional de estos. Para ello, las células del EPR fagocitan los productos de deshecho del metabolismo en los segmentos externos para su reciclaje, reutilización o eliminación total. Igualmente, las células del EPR almacenan antioxidantes como la vitamina A para la reposición del retinal de los fotopigmentos. Además, el epitelio colabora en el transporte de oxígeno y sustancias plasmáticas de la coroides a los fotorreceptores y viceversa para la eliminación de elementos no reutilizable, iones o agua a través de la coriocalpilar. El material que no pueda ser eliminado formará los cuerpos residuales de lipofusina, pigmento íntimamente relacionado con la patogenia de la enfermedad y el envejecimiento (3,5).

1.1.3. Membrana de Bruch

Estructura que separa la CC y el EPR formada por cinco capas cuyos componentes fundamentales son la elastina y el colágeno. Está en contacto directo con el EPR, sirviéndole de sustrato por lo que contiene la membrana basal del mismo. Se comporta como un filtro semi-permeable que regula la difusión pasiva de glucosa, antioxidantes y otros productos plasmáticos entre EPR y coriocalpilar, capa vascular de la coroides. Además, restringe el crecimiento y migración de células desde y hacia estas estructuras (5).

La asociación del EPR y la membrana de Bruch forma la barrera hemato-ocular externa que aísla al resto de estructuras más internas de la circulación sistémica y permite que se mantenga la homeostasis. De la integridad funcional de esta membrana de difusión dependerán las propiedades de la retina externa.

1.1.4. Coriocalpilar

Capa vascular de la coroides, posterior a la membrana de Bruch. Representa uno de los dos sistemas vasculares de la retina que, en este caso, irriga el tercio externo de la misma, es decir, al EPR y fotorreceptores (4).

1.2. ETIOPATOGENIA DE LA DMAE¹

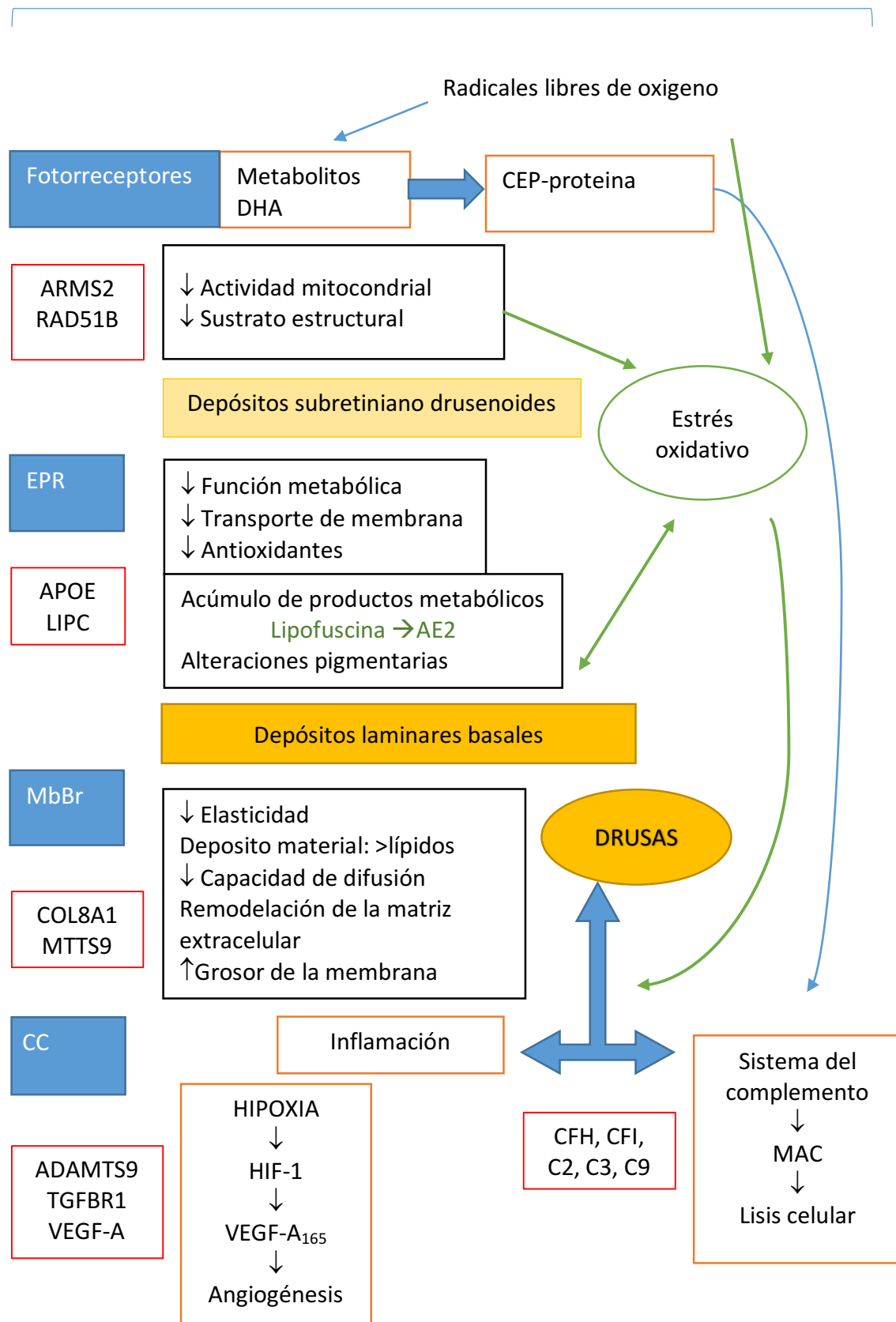
En el envejecimiento, la pérdida de funciones y cambios estructurales en las células del EPR y fotorreceptores, promueve el depósito de productos de desecho metabólico en diferentes espacios. Algunos de estos, véase el bisretinoide A2E, tienen propiedades citotóxicas y capacidad para activar el sistema inmune, en concreto el sistema del complemento, y establecer un estado inflamatorio crónico. Las alteraciones genéticas sobre los factores inhibidores de estos sistemas conllevan una activación incontrolada de los mismos y una nueva fuente de daño celular que deriva en un incremento de la apoptosis, degeneración celular y acúmulo de subproductos celulares y moleculares. Cuando los depósitos mencionados se encuentran entre la membrana basal del EPR y la capa colágena interna de la MbBr hablamos de drusas, característica histopatológica de la DMAE, que pueden ser advertidas durante una exploración funduscópica. El aumento de tamaño de las drusas hace que protruyan hacia el EPR aumentando la distancia entre los vasos nutricios y el tercio interno de la retina. Estas capas están así inmersas en un estado de hipoxia, el mayor inductor angiogénico natural, que como tal promueve la génesis de nuevos vasos desde la CC, los cuales atraviesan la MbBr y vascularizan la retina (4,5).

Aunque aún no se conocen con exactitud las causas etiopatogénicas de la DMAE, en un intento de resumir de forma sucinta la ardua investigación al respecto, los procesos involucrados son: el estrés oxidativo, la lipofuscinogénesis, la drusogénesis, la inflamación, la degradación y remodelación de la matriz extracelular, la activación del sistema del complemento y la neovascularización en el caso de la DMAE húmeda (5).

¹ Ilustración 1. Esquema etiopatogenia de la DMAE. Elaboración propia basada en las publicaciones de Imran Bhutto y Gerard Luty "Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex" y Jerzy Z. Nowak "AMD-The retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: In search of effective therapeutics".

Ilustración 1. Esquema etiopatogenia

ENVEJECIMIENTO, FACTORES AMBIENTALES, LUZ



1.3. FACTORES DE RIESGO PARA LA DMAE

El factor de riesgo por antonomasia, presente en todos los casos, es la edad avanzada. Por otro lado, la variabilidad genética interpoblacional junto con el hecho de que individuos con alelos de riesgo no lleguen nunca a desarrollar la enfermedad, ponen de manifiesto la importancia que tienen los factores ambientales en el devenir de la DMAE. En la literatura científica se asocia el riesgo de DMAE con la dieta, la exposición a luz con longitudes de onda corta, factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipemia o el sobrepeso, cirugía de cataratas previa, características oculares, el sexo femenino y el consumo de alcohol.

El más influyente de los hábitos tóxicos es el tabaco, que aumenta un 20% el riesgo de DMAE avanzada, en concreto de la forma neovascular. Una posible explicación sería el descenso de CD59 en plasma, citoquina inhibidora del complejo MAC del sistema del complemento cuya sobreexpresión aumenta los factores proangiogénicos (VEGF, TGF- β 2) (6). Cuando el tabaquismo se asocia a variantes de riesgo genéticos—ARMS2 y CFH—el riesgo atribuible es del 61%, mucho mayor que si los factores se presentan individualmente (7).

Respecto a las diferencias epidemiológicas según etnias, la población europea tiene un mayor riesgo de padecer una DMAE frente al resto de grupos (12.3% vs. 7.5% africanos vs. 6.8% asiáticos) (2). En el análisis por subtipos, los europeos tienen una mayor prevalencia de AG lo cual puede estar relacionado con una mayor frecuencia de variantes genéticas del CFH ($OR_{AG}=2,80$ vs. $OR_{NV}=2.34$) (8).

En los últimos años se ha relacionado la DMAE con varias enfermedades sistémicas como la diabetes o arterioesclerosis (9). De igual modo, la enfermedad de Alzheimer es firme candidata a presentar una asociación con la DMAE debido a sus similitudes histopatológicas y fisiopatológicas. En este orden, se ha descubierto que para individuos con una mutación contrasentido del gen CST3 el alelo G>A en homocigosis (AA) aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer ($OR=1,73$) y DMAE neovascular ($OR=3.3$) (10).

1.4. CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la DMAE forman parte del denominado síndrome macular que incluye: metamorfopsias, micropsias, macropsias, escotoma central absoluto o relativo, disminución de la agudeza visual progresiva o brusca que no mejora con correctores ópticos y dificultad para realizar actividades básicas de la vida diaria como leer o bajar escaleras. La gravedad de estos síntomas depende del tipo de DMAE avanzada. Es por eso que en la forma AG, que abarca el 90% de los casos, la pérdida de agudeza visual no es percibida por el sujeto hasta pasado un largo periodo de tiempo. Sin embargo, la forma NV, de rápida evolución y presente en el 10% de los pacientes, es la causante del 90% de cegueras atribuidas a esta patología.

Clásicamente, la DMAE se ha clasificado en dos grupos: DMAE seca y DMAE húmeda. Ante las incesantes publicaciones científicas internacionales ha sido fundamental crear un lenguaje específico que facilite el intercambio de información de una forma rápida y eficiente. Así nacen los sistemas de clasificación como el “*Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading*” y el “*Internacional Classification Age-Related Maculopathy*” basados en hallazgos fundoscópicos. En el ámbito clínico, la creación de una nueva clasificación en el 2013 (*CARMS*) ha aportado un modelo que unifica los criterios para identificar la gravedad de la enfermedad y los tiempos entre revisiones del caso (11). A pesar de la falta de uniformidad entre estas clasificaciones es interesante destacar como la *CARMS* ha sido la única que ha diferenciado perfectamente la enfermedad propiamente dicha, con alteraciones en la agudeza visual (AV), de la MAE como un proceso fisiológico que se inicia a partir de los 50 años y que no representa un riesgo para desarrollar los subtipos avanzados descritos a continuación.

Los fenotipos avanzados de la enfermedad son la atrofia geográfica y la forma neovascular. La atrofia geográfica está caracterizada por placas de drusas blandas que provocan desprendimientos del EPR junto con áreas de atrofia del mismo ($>175\ \mu\text{m}$), producto de la degeneración epitelial, a través de las cuales pueden verse los vasos de la CC. El fenotipo neovascular se identifica por la aparición de membranas neovasculares en la retina desde la CC. Ello conlleva desprendimiento exudativo de retina, desprendimiento seroso del EPR, las hemorragias y los exudados lipídicos subretinales e intraretinales. Existen otros dos subtipos: vasculopatía polipoidea coroidal y la proliferación angiomasiosa de la retina.

Tabla 1. Clasificación clínica de la DMAE

Sin signos de DMAE	Sin drusas visibles ni alteraciones del pigmento
Cambios normales asociados a la edad	Drupas: drusas pequeñas <63 µm
DMAE precoz	Drusas medianas >63 µm y ≤125 µm sin alteraciones pigmentarias relacionadas con la DMAE.
DMAE intermedia	Drusas grandes >125 µm o cambios pigmentarios con drusas medianas.
DMAE avanzada	Signos propios de NV y AG con pérdida de la AV.

Fuente: Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos. Sociedad Española de Retina y Vítreo (12).

Es fundamental que los pacientes de edad media o avanzada con sospecha patológica sean valorados por el especialista con el fin de obtener un diagnóstico, evaluación y clasificación precoces para rentabilizar al máximo los tratamientos actuales disponibles. La exploración debe incluir como mínimo una evaluación de la agudeza visual con optotipos ETDRS y un examen del fondo de ojo con midriasis pupilar previa. Además, en la identificación del escotoma macular y metamorfopsias es necesario el uso de una rejilla de Amsler que explora los 20 grados de visión central. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es la prueba *gold standard* en el diagnóstico de las retinopatías que permite una visión directa del estado anatómico e histológico del polo posterior del ojo, además de resultar inocua es útil para el diagnóstico precoz y seguimiento. La angiografía con verde de indocaina debe ser considerada en la DMAE NV, y en los casos de desprendimientos drusenoides del EPR donde es también recomendable para descartar membranas neovasculares ocultas (12).

1.5. TRATAMIENTO DE LA DMAE

Actualmente en la DMAE seca, ante la falta de un tratamiento curativo, la única recomendación terapéutica en pacientes con grados intermedios en uno o ambos ojos es la toma de suplementos vitamínicos y antioxidantes en unas cantidades superiores a las ingeridas normalmente en la dieta. En esta línea, el primer tratamiento obtenido en el 2001 de los Estudio de las Enfermedad de la Visión Relacionadas con la Edad (*AREDS*, en inglés) subvencionado por *National Eye Institute (NEI)* se basaba en la combinación

de β -caroteno, vitamina A y C y zinc. Tras un seguimiento de 6 años, los consumidores tenían una menor pérdida de la agudeza visual (AV) frente al grupo placebo y un 28% menos de riesgo de desarrollar formas avanzadas. En el 2006, con el fin de mejorar la fórmula se inicia una nueva línea de investigación para conocer la posible eficacia de los ácidos de cadena larga poliinsaturados (DHA y EPA) solos o en combinación con pigmentos maculares, que protegen frente al daño fotoinducido (zeaxantina y luteína). Los resultados revelaron un escaso efecto protector de los ácidos omega-3 y relacionaron el β -caroteno con el incremento de cáncer de pulmón en fumadores que habían participado en el ensayo clínico, lo que obligó a un cambio en la composición de la fórmula. A día de hoy el suplemento AREDS2 contiene luteína y zeaxantina, vitamina A y C, zinc y cobre y es efectivo ralentizando el progreso a DMAE avanzada (13).

En los casos de DMAE NV, el tratamiento a aplicar son las inyecciones intravítreas de factores antiangiogénicos. El ranibizumab (Lucentis®) es el tratamiento de primera elección dada su eficacia en la recuperación de AV incluso en lesiones subfoveales. Contiene una fracción variable del anticuerpo anti-VEGF con una vida media intravítrea de 10 días. Debido a su alto coste y los posibles efectos adversos derivados de su uso, como el aumento de la atrofia del EPR debido a la reducción del diámetro vascular, varios estudios han intentado reducir las dosis sin afectar a su eficacia. Hay al menos 6 opciones de administración, pero la recomendación actual es realizar tres inyecciones consecutivas al mes de 0,5 mg con revisiones periódicas cada 4 semanas donde se evalúa cada caso concreto y la necesidad de reintervención. Tras un año de controles mensuales sin nuevas lesiones puede seguirse el caso cada 3 meses. Una alternativa más económica y con una eficacia semejante al anterior es el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal completo anti-VEGF que se une a todas las isoformas de VEGF-A. En el caso de pacientes no respondedores, aquellos que empeoran su AV durante la fase activa del tratamiento, el aflibercept (Eylea®) es considerado tratamiento de segunda línea. Esta proteína de fusión soluble contiene fragmentos de VEGF-R1 y VEGF-R2 unidos a una IgG, reconoce y neutraliza a todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y también al factor de crecimiento de la placenta (PlGF). Los casos en que el paciente rechace los tratamientos citados o estén contraindicados, se aconseja el uso de pegaptanib sódico (Macugen®), que neutraliza la isoforma VEGF-A165, el factor angiogénico más activo

en el ojo, confiriéndole cierta seguridad aunque su escasa eficacia en el control de la AV ha restringido su uso (5,14,15).

1.6. GENÉTICA Y DMAE

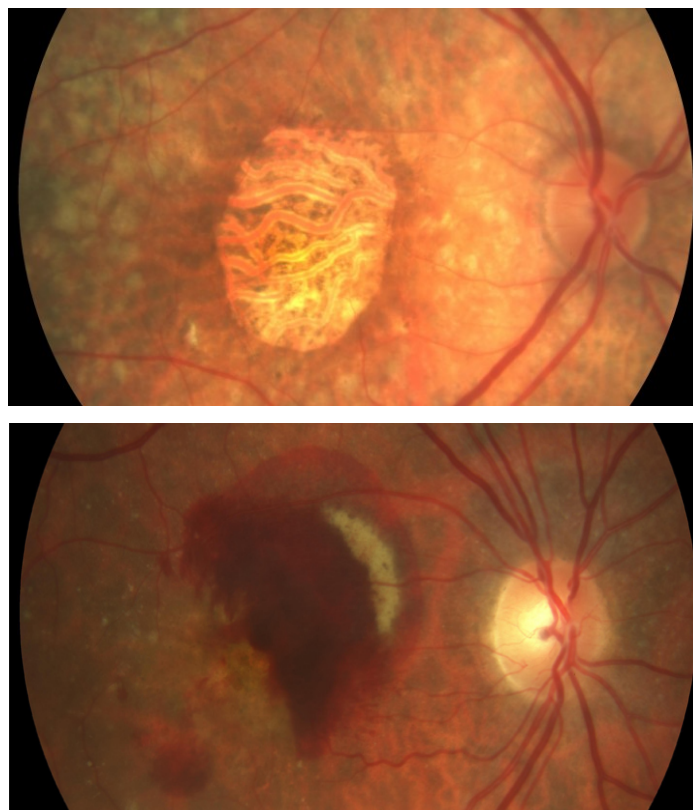
Como ya se ha mencionado, la interacción entre envejecimiento, ambiente y genética protagonizan, como en tantas otras ocasiones en la medicina, la fisiopatología de la DMAE. Los estudios realizados con gemelos e individuos con antecedentes familiares sostienen que la influencia de la genética es del 46-71% para la DMAE (16). Los Estudios de Asociación del Genoma Completo (*GWAS*, en inglés) han permitido identificar los polimorfismos genéticos o SNP (*Single Nucleotide Polimorphism*), cambios de un único nucleótido por otro que crean variantes de la normalidad en la estructura del gen, comportándose como factores predisponentes o protectores de las enfermedades. Para comprender la influencia de la genética y su implicación en las alteraciones biológicas deben tenerse en cuenta tres consideraciones señaladas por Fritscher, et al. 2014: *“Las variantes genéticas de riesgo son heredadas, un solo gen o variante genética es incapaz, o al menos insuficiente, para causar el complejo fenotipo patológico y la enfermedad se manifiesta en edad avanzada”* (4).

Las alteraciones genéticas comunes, en las que el alelo menor está presente en >1% de la población, que más influyen en la susceptibilidad de la DMAE se encuentran en el cromosoma 1q26, gen CFH, y 10q26, que incluye ARMS2 y HTRA1. El riesgo atribuible poblacional (RAP) de HTRA1 es del 56%, solo superado por el RAP_{CFH}=58,9% (17).

El gen CFH codifica al factor H del complemento que inhibe la vía alternativa del complemento. El polimorfismo Y402H del FHC afecta al dominio 7 de la proteína encargado del reconocimiento de las células del huésped (18). La falta de control sobre la activación del sistema del complemento y la formación del complejo MAC supone, al mismo tiempo, el ataque a la membrana de las propias células y la muerte de estas. Cada alelo de riesgo T>C aumenta dos veces el riesgo de DMAE avanzada (19). El alelo de riesgo G>A del gen HTRA1, involucrado en el mantenimiento de la MEC, aumenta 10 veces el riesgo de presentar una DMAE_{NV}. El alelo de riesgo G>T Ala59Ser de ARMS2, que codifica una proteína de la membrana mitocondrial, aumenta 7.5 veces el riesgo de DMAE en homocigosis (TT) (17).

El análisis del contenido de las drusas y los resultados de diversos meta-análisis concluyen que entre el 40-60% de la influencia genética en la DMAE depende de las variantes comunes del sistema del complemento en CFH, CFI, C3, C9, C2/CFB (4,17,19,20,21,22,23) (Anexo 1).

El resto de polimorfismos relacionados con la DMAE están involucrados en la vía de la inflamación, transporte de lípidos, remodelación de la matriz extracelular, apoptosis y angiogénesis.²



Imágenes del fondo de ojo en un caso de atrofia geográfica (superior) y DMAE neovascular (inferior). Fuente: Institut de la Màcula

² Pueden consultarse todos los genes implicados en la DMAE en el artículo de Perciliz L. Tan, Catherine Bowes Rickman and Nicholas Karsanis: “AMD and the alternative complement pathway: genetics and functional implications”.

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

A la vista de la información recogida se plantean los siguientes objetivos:

- Determinar si en la literatura se describen variantes comunes genéticas en muestras de población españolas.
- Realizar un análisis crítico sobre la relevancia de las variantes genéticas poco comunes descubiertas en los últimos años.
- Analizar la influencia de la genética en la respuesta al tratamiento: farmacogenética y su relevancia en los estudios actuales.
- Conocer la utilidad actual de la genética como método diagnóstico, screening poblacional, en modelos predictivos de respuesta al tratamiento y riesgo de evolución a fases avanzadas.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y OBJETO DE ESTUDIO

Aplicaciones clínicas del estudio de variantes genéticas en la DMAE. El tiempo durante el cual se ha llevado a cabo la búsqueda bibliográfica ha sido entre los meses febrero y mayo de 2017.

3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

La búsqueda electrónica independiente se ha realizado a través de bases de datos como Google Académico, PubMed y la Biblioteca Cochrane Plus. Se han incluido referencias bibliográficas de otros artículos interesantes para el trabajo, así como información recogida de guías de práctica clínica mediante una búsqueda manual.

3.3. PROCESO DE BÚSQUEDA

3.3.1. *Descriptores de búsqueda electrónica*

- Age related macular degeneration [MeSH term] /AMD/DMAE
- Genética/Genetic
- Genetic factors
- Etiopathogenesis
- Fritsche [Author]
- GWAS
- Pharmacogenetic
- Respuesta al tratamiento
- Test genéticos

3.3.2. *Búsqueda manual*

Para completar la bibliografía se han consultado guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo además de referencias extraídas de artículos previamente seleccionados que incluían información relevante y en concordancia con los criterios de inclusión.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

FUENTE DE INFORMACIÓN	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
PubMed	AMD AND genetic AND etiopathogenesis	5
	AMD AND genetic factors	250
	Fritscher [Author] AND GWAS	4
	AMD AND pharmacogenetic	34
Google Académico	AMD AND rare variants	41
	DMAE AND genética	117
	AND respuesta al tratamiento	
Biblioteca Cochrane Plus	Test genéticos AND DMAE	1

3.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.4.1. Criterios de inclusión

- Artículos de revisión sistemática
- Artículos de meta-análisis
- Artículos de ensayos clínicos
- Artículos con acceso a texto completo
- Artículos publicados en español o inglés
- Artículos publicados desde 01.01.2013 hasta la actualidad

3.4.2. Criterios de exclusión

- Artículos publicados antes del periodo de inclusión
- Artículos que no contengan los descriptores de búsqueda
- Publicaciones sin validez científica
- Publicaciones sobre revisiones personales de artículos
- Artículos publicados en otro idioma diferentes al español o inglés.

4. RESULTADOS

Después de realizar la búsqueda bibliográfica y basándonos en los criterios de inclusión y exclusión descritos, se han obtenido 27 artículos útiles para fundamentar y resolver los objetivos planteados. Además, se han utilizado guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Por último, se ha realizado una búsqueda manual en los artículos seleccionados que se considera relevante para el trabajo.

En total 39 artículos fueron preseleccionados de los cuales 7 fueron excluidos por no ajustarse a los criterios de búsqueda, no responder a los objetivos propuestos y duplicación de información.

Tabla 1. Proceso de selección

	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	PRESELECCIÓN	SELECCIÓN
PubMed	334	35	23
Google Académico	117	3	1
Biblioteca Cochrane Plus	1	1	1
Búsqueda manual			12

5. DISCUSIÓN

Los resultados extraídos de las investigaciones realizadas por el Consorcio Internacional de Genética han promovido la importancia de las variantes poco comunes (alelo menor <1% de la población) desde que en el 2013 se hallasen varias de estas en relación a los genes del complemento C3, C9, CFH y CFI (4,8). Igualmente, en los últimos años ha crecido el interés por las mutaciones en regiones no codificantes del ADN y que regulan sus procesos moleculares (8,24).

El hecho de que la mayoría de los cambios comunes en los genes de susceptibilidad no estén relacionados con modificaciones estructurales proteicas o la cantidad total de proteínas expresadas, dificulta que a través de ellas se pueda interrelacionar genética y biología. Las variantes poco comunes representan el caso contrario, sus efectos funcionales son más fácilmente identificables, constituyéndose como el gran aliado para conocer la DMAE. La trascendencia de estas alteraciones aumenta si se tiene en cuenta que un mayor número de ellas aporta al gen que las contiene más peso en la heredabilidad de la DMAE (24). Esto entraña una gran utilidad en lo que a investigaciones posteriores se refiere y, además, puede fomentar el estudio de nuevas dianas terapéuticas con las que aplicar terapia génica.

Los descubrimientos del Consorcio Internacional de Genética en 2015 identificaron a los genes CFH (OR=2.94), CFI (OR=2.95), TIMP3 (OR=31.21) y SLC16A8 (OR=1,40) como los que más variantes poco comunes presentaban, 37, 43, 9 y 9, respectivamente. Asimismo, por primera vez se relaciona el subtipo DMAE NV con la variante rs2450006 MMP9 (OR=1.55). La MMP9 es una metaloproteasa de la MEC con capacidad para inducir la angiogénesis en el EPR al interactuar con VEGF. Esta asociación y el hecho de que 7 genes que codifican enzimas encargadas en el mantenimiento de la MEC (COL15A1, COL8A1, MMP9, PCOLCE, MMP19, CTRB1-CTRB2 y ITGA7) están relacionados con la DMAE avanzada pero no con la intermedia, alertan sobre la relevancia de la integridad de la matriz extracelular de la MbBr, que ya había sido previamente señalada como la primera estructura afectada en la génesis de la DMAE NV. En primer lugar, podría haber un tipo de DMAE rápidamente progresiva en la cual no existieran fases clínicas previas, o al menos sin una evolución clásica, a las

alteraciones últimas de la enfermedad (24). Y, en segundo lugar, aunque es indiscutible la necesidad de indagar en el sistema del complemento, poner el foco en la MEC y sus genes reguladores podría ampliar el conocimiento de los primeros pasos fisiopatológicos, lo que supone un paso muy importante en el camino a controlar la enfermedad.

Uno de los obstáculos para alcanzar este objetivo es el tipo de muestra y el tiempo de seguimiento de los casos. La mayoría de estudios analizados para la realización de este trabajo, comprueban sus hipótesis nulas en pacientes con, al menos, una DMAE intermedia en un ojo. Para ello, un estudio de cohortes en pacientes con antecedentes familiares y/o presencia de genes de alto riesgo, sin signos más allá de una MAE, y centrado en el análisis de los alelos de susceptibilidad comunes de la matriz extracelular, sería útil para una mejor apreciación acerca de la transformación patológica del envejecimiento, aunque el tiempo de seguimiento debiera ser prolongado. Caso aparte es el de las variantes poco comunes debido a las amplias muestras poblacionales requeridas para establecer sus riesgos poblacionales atribuibles, comprender sus consecuencias funcionales o su uso como método predictivo de riesgo.

El estudio de casos-controles de Kavanagh, et al. 2014 muestra como las variantes Ala240Gly y Gly119Arg del gen CFI conllevan una pérdida de la expresión proteica pero no de su función, ya que la capacidad del Factor I del complemento para unirse a C3b y C4b se mantiene indemne. Por tanto, las mutaciones tipo 1, con transcendencia cuantitativa, exponen que niveles plasmáticos bajos de los factores reguladores del complemento son suficientes para que exista una mayor actividad del sistema y aumentar el riesgo de DMAE, que es 5 veces mayor en los casos con el polimorfismo Gly119Arg (22). Ocurre de igual modo en variantes raras del gen CFH (ejemplo: Arg175Pro, Cys192Phe) que reducen los niveles de Factor H circulante (25). De esto se deduce que usando estas proteínas como marcadores biológicos es posible identificar a pacientes más vulnerables a las acciones del complemento y que, a priori, este se convierta en una diana terapéutica. En efecto, la fase II de lampalizumab refiere mejores resultados en el control de la atrofia geográfica en pacientes con polimorfismos en el gen CFI (14). Pero, por otro lado, ¿cómo influye en el estado inmunitario de los pacientes estos tratamientos? Al modular de forma exógena la actividad del sistema inmune innato dejamos, teóricamente, al individuo expuesto a un mayor riesgo de infecciones bacterianas o víricas. Lo que nos conduce a cuestionarnos cómo influyen dichas infecciones sobre la actividad de la

enfermedad. ¿Son acaso los niveles bajos de Factor I y H constantes o fluctúan de forma basal manteniendo una función suficiente pero escasa en situaciones infecciosas? De ser esto último cierto, los factores del complemento también podrían ser utilizados en la monitorización de la enfermedad y esto ayudar a ajustar los tiempos del tratamiento farmacológico.

En esta carrera por mejorar los beneficios terapéuticos, destaca la diferencia de respuesta al tratamiento antiangiogénico entre los pacientes con DMAE NV. Como explicación a ello se ha propuesto al genotipo, analizándose dicha relación a través de la farmacogenética. A pesar de que estudios con grandes cohortes no hayan obtenido datos estadísticamente significativos al respecto, el CATT ha observado la necesidad un mayor número de inyecciones de ranibizumab en portadores del genotipo AA HTRA1 (26), y el estudio IVAN ha preconizado futuros estudios sobre el gen HIF-2A rs9679290 (27).

Al mismo tiempo se ha demostrado que la combinación de alelos de riesgo de los genes CFH, ARMS2 y VEGFA se relaciona con pacientes más jóvenes y una peor respuesta funcional (pérdida de 10 letras ETDRS) al ranibizumab (28). Profundizando a este respecto, Cruz-Fernández F, et al. 2013 advierten que la combinación de genotipos de riesgo para los genes CFH rs1410996 (GG), ARMS2 rs10940923 (TT) y HTRA1-625 (GG), es más frecuente en pacientes con DMAE frente al grupo control concluyendo que la presencia de haplotipos de riesgo podría aumentar la susceptibilidad para presentar la enfermedad en población española del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (29). Otro estudio llevado a cabo en pacientes del Hospital Clínico San Carlos asemeja el riesgo genético para la DMAE de esta muestra con los resultados europeos. Los alelos de riesgo, C y T, para los genes CFH y ARMS2 están presentes en una mayor proporción de casos de DMAE (Alelo C DMAE= 51,9%; Alelo T DMAE=42,6%). En el caso del gen CFH, el genotipo de riesgo CC aumenta 6,5 veces el riesgo de desarrollar una DMAE_{NV} mientras que el genotipo TT para el gen ARMS2 lo incrementa 23 veces (30). De nuevo vuelve a demostrarse una fuerte asociación entre el gen ARMS2 y la forma neovascular de la enfermedad como recoge Fritscher, et al. 2013 en su estudio de asociación por subtipos para población de ascendencia europea (ARMS2: OR_{AG}=2,57 vs. OR_{NV}=2,97) (8). Respecto al análisis farmacogenético con ranibizumab, la misma tesis describe un mayor requerimiento en número de dosis durante el tratamiento de los pacientes con genotipo de riesgo ARMS2 frente a CFH, sin modificar en ninguno de los grupos los

resultados anatómicos o funcionales con el tratamiento antiangiogénico.

Recientemente, un meta-análisis ha demostrado finalmente que los pacientes homocigotos para el alelo de riesgo (CC) CFH Y402H tienen una menor respuesta al tratamiento anti-VEGF, aunque sigue sin descifrarse el motivo que lo condiciona (31). En el mismo sentido se han resuelto diversos estudios que encuentran genotipos con valor predictivo de respuesta terapéutica, como los polimorfismos de los genes NRP1 (rs2070296) y su efecto acumulativo con el gen VEGFR-2 (rs4576072) (32), VEGFA (rs943080) (33), VEGFR-2 (rs2071559) y IL-8 (rs4073). De este último, los casos que portaban el genotipo AA obtuvieron mejores resultados anatómicos y funcionales con el uso de ranibizumab (34). Por otro lado, el aumento de los niveles plasmáticos de IL-8—interleucina proinflamatoria e inductora de la angiogénesis independientemente del estado de hipoxia—en estos pacientes posibilita el uso de esta interleucina como biomarcador diagnóstico y pronóstico para la formación de membranas vasculares y predictor de respuesta al tratamiento, lo cual deberá ser confirmado en estudios posteriores. No es la primera vez que se relaciona la DMAE con la influencia de las interleucinas. De hecho, un estudio previo demuestra como la mayor presencia de C5a en plasma protege de la apoptosis a las células T CD4+ siendo la posible causa de los niveles superiores de IL-22 e IL-17 en los casos de DMAE (35). Este descubrimiento ha motivado la investigación de terapias inmunomoduladoras como el eculizumab (14).

Pero el genotipo también influye en la respuesta a los suplementos nutricionales recomendados en la DMAE intermedia. Awh, et al. 2013 señalan que el genotipo con un alelo de riesgo para CFH y otro para ARMS2 obtendría una respuesta óptima a la fórmula AREDS, provocado por una menor eficacia del zinc en el genotipo CC CFH Y402H y de los antioxidantes en el genotipo TT ARMS2. Aunque aún no se haya publicado un estudio similar en el complejo AREDS2 cabe esperar una asociación farmacogenética semejante. Siendo este otro ejemplo de la importancia que subyace en disponer de la información genética de los pacientes en cada una de las fases de la DMAE (36).

A día de hoy en España están disponibles test genéticos que analizan los genes CFH, CFB, C3 y ARMS2 (37). El uso de los mismos está dirigido a paciente con fases precoces de DMAE o antecedentes familiares. Los resultados estratifican el riesgo en cuatro niveles en función de la carga genética particular que permitirán al especialista

estimar la evolución de la enfermedad y aplicar medidas preventivas que ralenticen el progreso de la enfermedad.

Aunque actualmente no se recomienden los test genéticos como método screening, ya que hasta ahora no existen medidas preventivas para mejorar o evitar la enfermedad (38), en etapas precoces de la DMAE, conocer el total de alelos de riesgo para CFH y ARMS2 permitirá formular suplementos personalizados para cada paciente mejorando el rendimiento de estas terapias. Además, el descubrimiento por parte del paciente de una mayor susceptibilidad a la DMAE puede constituir una motivación para reducir hábitos tóxicos y asumir un estilo de vida más saludable.

La fase III del estudio CHROMA para el lampabizumab ha llegado a España. El *Institut de la Màcula* de Barcelona es uno de los encargados de llevar a cabo su puesta en marcha (39). De demostrarse la eficacia y seguridad de este anticuerpo frente al factor D del complemento, los pacientes con atrofia geográfica en los que la regulación del sistema del complemento esté más afectada tendrán un gran aliado terapéutico.

Fritscher, et al. 2015 sugieren que la mayoría de genes estudiados hasta ahora, a excepción de MMP9, están implicados en el desarrollo de los dos fenotipos de DMAE avanzada (24). Por tanto, cuando se emplea un tratamiento anti-VEGF puede estar controlándose la forma húmeda, pero el sustrato para la forma seca sigue presente y puede aflorar años más tarde. A tenor de ello, la aparición de lampabizumab y otros fármacos efectivos en el control de la atrofia geográfica son un hito en el tratamiento de la DMAE.

Atendiendo a las similitudes que la DMAE tiene con el cáncer—ambiente, genética, IL-8, NRP1, VEGF, neoangiogénesis, respuesta al bevacizumab—podemos también aspirar a una adaptación de los avances en esta materia para la DMAE. Como ejemplo de ello, de una forma similar a una biopsia líquida, la toma de muestras de saliva o sangre podrían mapear la información relevante de los pacientes para su manejo y tratamiento posterior gracias a la determinación de biomarcadores, análisis y consejo genético.

6. CONCLUSIONES

Ante el avance de nuevas terapias experimentales, conocer desde el comienzo el perfil genético de los pacientes, parece imponerse en la mayor parte de los trabajos realizados como una oportunidad para que el experto pueda ofrecer una medicina individualizada.

La puesta en marcha de un plan que incluya test genéticos como prueba complementaria en pacientes en fases precoces o con antecedentes familiares de DMAE, requiere de un análisis de coste-beneficio. Como paso previo, se ha destacado como interesante conocer las particularidades genéticas de la población española, para lo cual se considera de gran interés la creación de un grupo de investigación que estudie una muestra nacional, como ya sucede en otros países. A este respecto, cabe esperar que la fase III de lantanolizumab amplíe el conocimiento de variantes poco comunes en España e incentive su estudio. Si finalmente se demuestra la efectividad de este fármaco, el siguiente reto puede ser el control de los efectos de la drusogénesis antes de que produzca la degeneración del EPR, siendo entonces necesario el estudio genético de CFI como factor predictivo de respuesta en todos los pacientes. Del mismo modo, resultaría interesante evaluar como variantes en el factor H, que facilita la acción inhibidora del Factor I, podrían influir en esta respuesta.

En la literatura se propone de forma mayoritaria que los ensayos clínicos deben realizar un análisis genético y establece nuevos biomarcadores, basados en el genoma y su expresión plasmática, que permita comparar respuestas y clasificar a los individuos para así aumentar la eficacia de los tratamientos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Group SEE (SEE) S. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 1 de julio de 2011;95(7):931-6.
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 1 de febrero de 2014;2(2):e106-16.
3. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. agosto de 2012;33(4):295-317.
4. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, Abecasis GR, Curcio CA, Swaroop A. Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:151-71.
5. Nowak JZ. AMD--the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: in search of effective therapeutics. *Acta Pol Pharm*. diciembre de 2014;71(6):900-16.
6. Bora NS, Matta B, Lyzogubov VV, Bora PS. Relationship between the complement system, risk factors and prediction models in age-related macular degeneration. *Mol Immunol*. febrero de 2015;63(2):176-83.
7. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, et al. Cigarette Smoking Strongly Modifies the Association of LOC387715 and Age-Related Macular Degeneration. *Am J Hum Genet*. mayo de 2006;78(5):852-64.
8. Consortium TAG. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. abril de 2013;45(4):433-9.
9. Cheung CMG, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J Intern Med*. agosto de 2014;276(2):140-53.
10. Butler JM, Sharif U, Ali M, McKibbin M, Thompson JP, Gale R, et al. A missense variant in CST3 exerts a recessive effect on susceptibility to age-related macular degeneration resembling its association with Alzheimer's disease. *Hum Genet*. 2015;134(7):705-15.
11. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. abril de 2013;120(4):844-51.

12. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos [Internet]. Sociedad Española de Retina y Vitreo. 2016 [cited 4 April 2017]. Available from: <https://serv.es/documentacion-medica/guias-practica-clinica/>
13. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, Elman MJ, et al. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression AREDS2 Report No.3. *JAMA Ophthalmol.* febrero de 2014;132(2):142-9.
14. Tolentino MJ, Dennrick A, John E, Tolentino MS. Drugs in Phase II clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs.* febrero de 2015;24(2):183-99.
15. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. Segunda revisión [Internet]. Sociedad Española de Retina y Vitreo. 2014 [cited 7 April 2017]. Available from: <https://serv.es/documentacion-medica/guias-practica-clinica/>
16. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol.* marzo de 2005;123(3):321-7.
17. Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Mol Vis.* 5 de octubre de 2010;16:1958-81.
18. Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related Macular Degeneration: Genetic and Environmental Factors of Disease. *Mol Interv.* octubre de 2010;10(5):271-81.
19. Sofat R, Casas JP, Webster AR, Bird AC, Mann SS, Yates JR, et al. Complement factor H genetic variant and age-related macular degeneration: effect size, modifiers and relationship to disease subtype. *Int J Epidemiol.* febrero de 2012;41(1):250-62.
20. Thakkeinstian A, McKay GJ, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, Silvestri G, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Complement Component 3 and Age-related Macular Degeneration: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 15 de junio de 2011;173(12):1365-79.
21. Thakkeinstian A, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, McKay GJ, Ryu E, et al. The Association Between Complement Component 2/Complement Factor B Polymorphisms and Age-related Macular Degeneration: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 1 de septiembre de 2012;176(5):361-72.

22. Kavanagh D, Yu Y, Schramm EC, Triebwasser M, Wagner EK, Raychaudhuri S, et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels. *Hum Mol Genet.* 1 de julio de 2015;24(13):3861-70.
23. Seddon JM, Yu Y, Miller EC, Reynolds R, Tan PL, Gowrisankar S, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nat Genet.* noviembre de 2013;45(11):1366-70.
24. Fritsche LG, Igl W, Cooke Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* febrero de 2016;48(2):134-43
25. Geerlings MJ, de Jong EK, den Hollander AI. The complement system in age-related macular degeneration: A review of rare genetic variants and implications for personalized treatment. *Mol Immunol.* abril de 2017;84:65-76.
26. Hagstrom SA, Ying G, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Callanan DG, et al. Pharmacogenetics for Genes Associated with Age-Related Macular Degeneration (AMD) in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology.* marzo de 2013;120(3):593-9.
27. Lotery AJ, Gibson J, Cree AJ, Downes SM, Harding SP, Rogers CA, et al. Pharmacogenetic Associations with Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition in Participants with Neovascular Age-related Macular Degeneration in the IVAN Study. *Ophthalmology.* 1 de diciembre de 2013;120(12):2637-43.
28. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A, et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* noviembre de 2012;119(11):2304-11.
29. Cruz-González F, Lorenzo-Pérez R, Cañete-Campos C, Hernández-Galilea E, González-Sarmiento R. Influencia de haplotipos de polimorfismos de CFH, HTRA1 y ARMS2 en la aparición de degeneración macular asociada a la edad. *Arch Soc Esp Oftalmol.* :3-10.
30. Valverde Megías A. Degeneración macular exudativa asociada a la edad riesgo inducido por facoemulsificación e impacto de los genes cfh y arms2 sobre la incidencia, desarrollo y respuesta al tratamiento con ranibizumab intravítreo. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2013.

31. Chen G, Tzekov R, Li W, Jiang F, Mao S, Tong Y. Pharmacogenetics of Complement Factor H Y402H Polymorphism and Treatment of Neovascular AMD with Anti-VEGF Agents: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 28 de septiembre de 2015;5:14517.
32. Lorés-Motta L, van Asten F, Muether PS, Smailhodzic D, Groenewoud JM, Omar A, et al. A genetic variant in NRP1 is associated with worse response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Pharmacogenet Genomics*. enero de 2016;26(1):20-7.
33. Zhao L, Grob S, Avery R, Kimura A, Pieramici D, Lee J, et al. Common Variant in VEGFA and Response to Anti-VEGF Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Curr Mol Med*. julio de 2013;13(6):929-34.
34. Lazzeri S, Orlandi P, Piaggi P, Sartini MS, Casini G, Guidi G, et al. IL-8 and VEGFR-2 polymorphisms modulate long-term functional response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics*. 14 de diciembre de 2015;17(1):35-9.
35. Liu B, Wei L, Meyerle C, Tuo J, Sen HN, Li Z, et al. Complement component C5a Promotes Expression of IL-22 and IL-17 from Human T cells and its Implication in Age-related Macular Degeneration. *J Transl Med*. 15 de julio de 2011;9:111.
36. Awh CC, Lane A-M, Hawken S, Zanke B, Kim IK. CFH and ARMS2 Genetic Polymorphisms Predict Response to Antioxidants and Zinc in Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 1 de noviembre de 2013;120(11):2317-23.
37. SECUGEN S.L. método para la predicción del riesgo de desarrollar la enfermedad de degeneración macular asociada a la edad en la población española. España; 2 399 897, 2014.
38. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Generalitat de Catalunya. Test genéticos para la detección de la degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014 p. 54-63.
39. Monés J. CHROMA: Ensayo Clínico de Lampalizumab en pacientes con atrofia geográfica secundaria a DMAE - Institut de la Màcula [Internet]. Institut de la Màcula. 2015 [cited 16 April 2017]. Available from: <http://www.institutmacula.com/investigacion/phase-iii-multicenter-randomized-double-masked-sham-controlled-study-assess-efficacy-safety-lampalizumab-administered-intravitreally-patients-geographic-atrophy-secondary-t/>

8. ANEXOS

8.1. POLIMORFISMOS COMUNES DE GENES EN LA DMAE

<i>Gen</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>DMAE</i>	<i>DMAE avanzada</i>
CFH (19,29)	Y402H Alelo riesgo T>C	OR = 1,47	OR _{NV} = 2,28; OR _{AG} = 2,50
	rs1410996 Alelo riesgo A>G	OR = 2.18	
C3 (20)	rs2230199 Alelo riesgo C>G	OR _{GG vs.CC} =1,88 OR _{GC vs.CC} =1,44	OR _{GG} = 2,3 OR _{GC} = 1,7
	rs1047286 Alelo riesgo G>A	OR _{AA vs.GG} =1.70 OR _{GA vs.GG} =1.27	
CFB (21)	rs4151667 Alelo protector T>A	OR _{AA vs.TT} =0.99 OR _{AT vs.TT} =0,50	
	rs641153 Alelo protector G>A	OR _{AA vs.GG} =0,26 OR _{AG vs.GG} =0,42	
C2 (21)	rs9332739 Alelo protector G>C	OR _{CC vs.GG} =0,38 OR _{GC vs.GG} =0,52	
	rs547154 Alelo protector G>T	OR _{TT vs.GG} =0,23 OR _{TG vs.GG} =0,48	
HTRA1 (17)	rs1200638 Alelo de riesgo G>A	OR _{AA vs.GG} =10.13 OR _{AG vs.GG} =2,35	
ARMS2 (17)	rs1049092 Alelo de riesgo G>T	OR _{TT vs.GG} =7,5 OR _{TG vs.GG} =2,4	

Elaboración propia basada en la información de los artículos señalados en la tabla.

8.2. VARIANTES POCO COMUNES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA DMAE

<i>Gen</i>	<i>Variante</i>	<i>Odds ratio – Tipo alelo</i>	<i>Alteraciones funcionales</i>
CFH	Arg1210Cys (25)	31.8 - Riesgo	Pérdida de función del Factor H.
	Gln950His (25)	0.72 - Protector	Actividad normal del complemento. Menor unión a eritrocitos, aumento de la hemólisis.
	Asn1056Lys (25)	0.35 - Protector	
	Asn1050Tyr (25)	0.08 - Protector	Niveles normales de Factor H, descenso de C3.
CFI	Gly119Arg (22,24)	3.09 - 3.87 - Riesgo	Descenso Factor I y menor degradación de C3b.
	Ala240Gly (23)	7.43 - Riesgo	Menor habilidad para unirse a C3b.
	Arg406His (25)	0.10 - Protector	Niveles normales de Factor I.
C3	Lys155Gln (23)	3.5 - Riesgo	Aumento de C3 convertasa por resistencia a la acción del Factor I.
C9	Pro167Ser (23)	2.4 - Riesgo	Mayores niveles C9 plasma.
	Arg116Ter (25)	0.20 - protector	

Elaboración propia basada en la información de los artículos señalados en la tabla.